

Rola ludzkiego antygeny leukocytarnego G w procesach immunologicznych i jego znaczenie kliniczne

The role of human leukocyte antigen G in immunological mechanisms and its clinical implication

Gabriela Klimkiewicz-Wojciechowska¹, Ewa Lech-Marańda²

¹Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

²Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Ludzki antygen leukocytarny G (HLA-G) ulega ekspresji na komórkach niektórych tkanek. Gen HLA-G cechuje się niskim stopniem polimorfizmu, a w procesie alternatywnego składowania produktów jego transkrypcji powstaje siedem różnych izoform białkowych. Częsteczką HLA-G wykazuje wiele właściwości immunosupresyjnych, a jej działanie, zależnie od sytuacji klinicznej, może mieć skutki pozytywne lub negatywne. U kobiet w ciąży, w transplantologii oraz w chorobach autoimmunizacyjnych HLA-G wywiera korzystny wpływ poprzez wyciszenie reakcji immunologicznej skierowanej przeciwko płodowi, przeszczepowi czy własnym antygenom. Z kolei w nowotworach i infekcjach wirusowych HLA-G umożliwia ucieczkę spod przeciwnowotworowej czy przeciwwirusowej kontroli immunologicznej. W niniejszej pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat właściwości biologicznych i roli HLA-G w stanie zdrowia i choroby, ze szczególnym uwzględnieniem klinicznego znaczenia ekspresji HLA-G.

Słowa kluczowe: ludzki antygen leukocytarny G, polimorfizm, ekspresja, immunosupresja, nowotwór

Hematologia 2012; 3, 4: 327–342

Abstract

The human leukocyte antigen G (HLA-G) molecule exhibits limited tissue distribution, low polymorphism and alternative splicings that generate seven HLA-G isoforms. HLA-G exerts multiple immunoregulatory functions. With respect to the clinical context, HLA-G may play opposite roles. It is beneficial in pregnancy, transplantation, or autoimmune diseases, in which it acts by turning down immune reaction against fetus, allograft, or self components. However, HLA-G becomes deleterious in cancer and viral infection by permitting escape from antitumor or antiviral immunosurveillance, respectively. We here review the biology and function of HLA-G in health and sickness with emphasis on the clinical implication of HLA-G expression.

Key words: human leukocyte antigen G, polymorphism, expression, immunosuppression, cancer

Hematologia 2012; 3, 4: 327–342

Adres do korespondencji: Ewa Lech-Marańda, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel./faks: 22 349 63 34/349 63 35, e-mail: ewamaranda@wp.pl

Wprowadzenie

Główny układ zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) jest jednym z najważniejszych elementów układu immunologicznego, pozwalającym na efektywne rozpoznawanie struktur antygenowych. Z uwagi na fakt, że antygeny tego układu po raz pierwszy wykryto na ludzkich krwinkach białych, nazwano go układem ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*). U człowieka geny MHC znajdują się na krótkim ramieniu chromosomu 6 (6p21.1–6p.21.3), obejmują ponad cztery miliony par zasad i zawierają ponad sto genów [1, 2]. Wyróżnia się trzy klasy cząsteczek MHC. W części telomerowej chromosomu 6 znajdują się geny kodujące cząsteczki HLA klasy I, bliżej centromeru zlokalizowane są geny dla antygenów klasy II, a geny kodujące cząsteczki klasy III są położone między regionami MHC klas I i II. W regionie MHC klasy I wyróżnia się *loci* HLA-A, -B i -C kodujące klasyczne cząsteczki HLA klasy I (klasa Ia) oraz *loci* HLA-E, -F i -G oraz MICA i MICB (*MHC class I-related chain -A, -B*) kodujące nieklasyczne cząsteczki klasy I (klasa Ib). W obrębie regionu MHC klasy II znajdują się podregiony HLA-DP, -DQ oraz -DR kodujące cząsteczki HLA klasy II. Układ genów MHC klasy III zawiera między innymi geny kodujące trzy składniki dopełniacza: C2, C4 i B oraz geny dla czynników martwicy nowotworów α i β (TNF- α , - β , *tumor necrosis factor alpha, beta*), gen dla białek szoku termicznego 70 (HSP, *heat shock protein*) oraz dla czynnika transkrypcyjnego CYP 21 [1, 2].

Rola większości cząsteczek układu HLA została już dobrze poznana. Cząsteczki HLA klasy I są zlokalizowane na powierzchni wszystkich jądrzastych komórek organizmu, a także na powierzchni erytrocytów i płytek krwi. W kompleksie MHC klasy I w warunkach fizjologicznych są prezentowane peptydy pochodzące z białek własnych komórki, ale także antygeny wirusowe. Cząsteczki układu MHC klasy II ulegają ekspresji głównie na powierzchni komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cell*) i są odpowiedzialne za prezentację antygenów limfocytom pomocniczym T (Th) CD 4+. Proces ten należy do kluczowych mechanizmów regulujących swoistą odpowiedź immunologiczną, które pozwalają na rozpoznawanie i efektywne reagowanie na obce antygeny, ale które mogą również prowadzić do patologicznego rozpoznawania własnych antygenów organizmu [2, 3].

Cząsteczkę HLA-G, należącą do nieklasycznych antygenów HLA klasy I, po raz pierwszy wykryto na powierzchni komórek trofoblastu w począt-

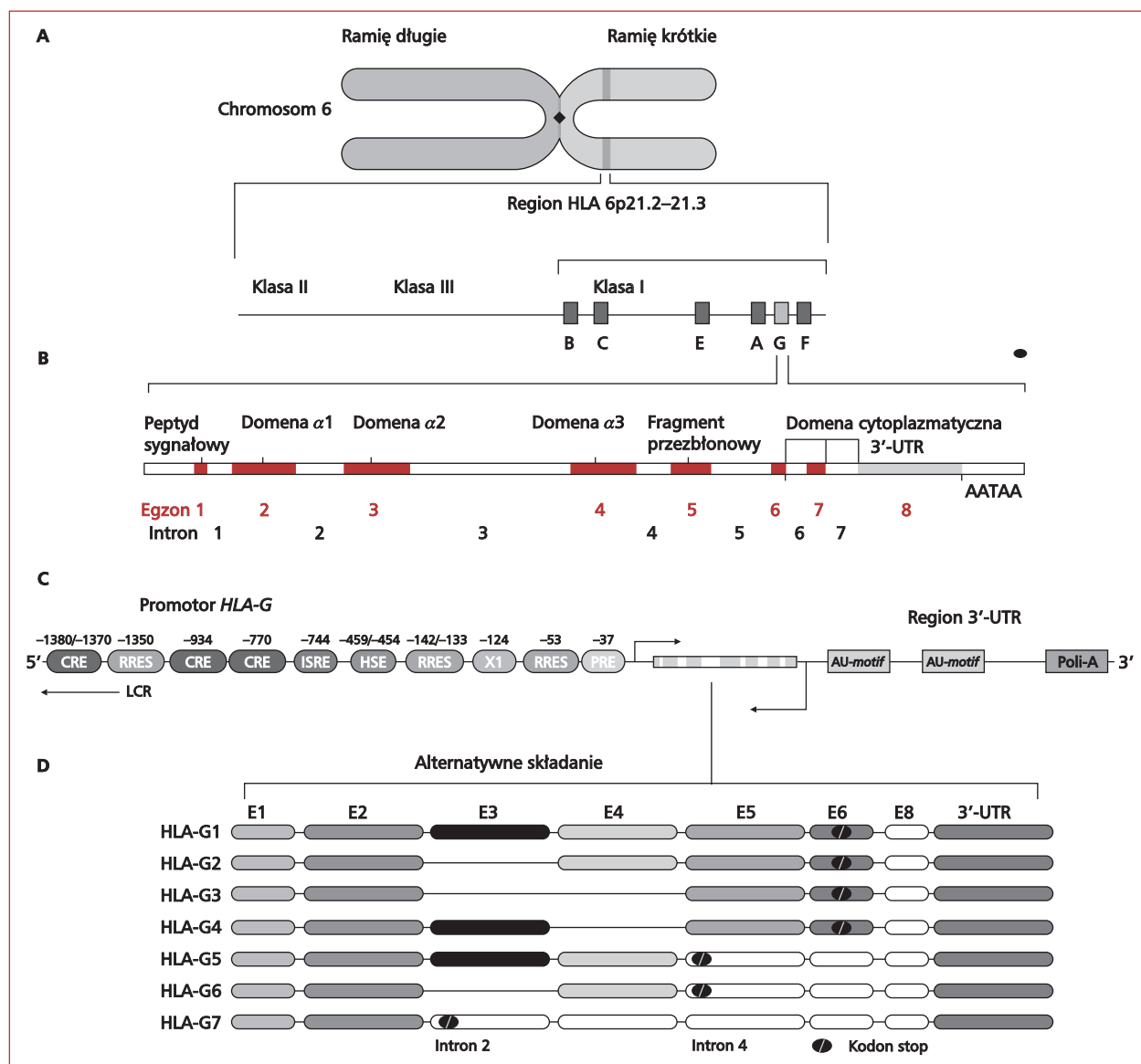
kowym okresie ciąży. Uważa się, że jest ona jednym z czynników wpływających na proces implantacji zapłodnionej komórki jajowej w błonie śluzowej macicy [4]. Ekspresję HLA-G wykazują komórki jajowe tuż po zapłodnieniu, w stadium oocyty [5]. W warunkach fizjologicznych antygen HLA-G chroni tkanki płodu przed komórkami naturalnej cytotoxyczności (NK, *natural killer*) oraz cytotoksycznymi limfocytami poprzez hamowanie ich aktywności. Zmniejszoną ekspresję antygeny HLA-G wykazano w stanach zagrożenia ciąży, między innymi w stanie przedrzucawkowym oraz w nawracających poronieniach, co potwierdza jego działanie protekcyjne w ciąży [6]. W kolejnych latach antygen HLA-G wykryto na powierzchni komórek rogówki, grasicy, trzustki, na komórkach układu czerwokrwinkowego oraz komórkach nabłonkowych [7–10]. Zaobserwowano również, że HLA-G może wykazywać zwiększoną ekspresję w stanach po allogenicznym przeszczepieniu narządów, w chorobach autoimmunizacyjnych, wirusowych oraz nowotworowych [11].

Zwiększona ekspresja HLA-G wydaje się istotnym mechanizmem upośredzającym odporność komórkową poprzez zmniejszenie aktywności limfocytów cytotoksycznych oraz komórek NK, a także poprzez zahamowanie proliferacji limfocytów T CD4+ oraz indukcję ich różnicowania w kierunku limfocytów T regulatorowych (Treg). Cząsteczka HLA-G poprzez interakcje z komórkami dendrytycznymi może prowadzić do zmniejszenia ekspresji antygenów HLA klasy II na ich powierzchni oraz zakłócać ich dojrzewanie. Ponadto HLA-G wywiera wpływ na produkcję cytokin przez komórki biorące udział w odpowiedzi immunologicznej. Wszystkie te mechanizmy wywołują stan immunosupresji i w konsekwencji prowadzą do wytworzenia tolerancji immunologicznej [12].

Struktura genu HLA-G

Struktura genu *HLA-G* jest podobna do struktury innych klasycznych genów *HLA* klasy I. Gen *HLA-G* składa się z 7 intronów i 8 egzonów kodujących ciężki łańcuch cząsteczki. Egzon 1 koduje peptyd sygnałowy, a egzony 2, 3 i 4 — zewnątrzkomórkowe domeny łańcucha ciężkiego $\alpha 1$, $\alpha 2$ i $\alpha 3$. Egzony 5 i 6 kodują przezbłonowe cytoplazmatyczne domeny łańcucha ciężkiego (ryc. 1A, B) [13, 14].

Podczas procesu alternatywnego składania produktu transkrypcji *HLA-G* powstaje 7 izoform białkowych. Cztery z nich, tj. HLA-G1, -G2, -G3 i -G4, występują w postaciach związanych z błoną komórkową. W mRNA (*messenger ribonucleic acid*) tych



Rycina 1. Ludzki antygen leukocytarny G (*HLA-G*) (na podstawie [14]): **A.** Lokalizacja genu *HLA-G*; **B.** Struktura genu *HLA-G* zawierającego 7 intronów (białe) i 8 egzonów (kolor); **C.** Czynniki regulujące proces transkrypcji: w obrębie regionu 3'UTR-AU *rich motifs* (regiony bogate w adeninę i uracyl), Poli-A (regiony bogate w adeninę), w obrębie promotora CRE-cAMP — element odpowiedzi na cAMP, RRES-ras — element odpowiedzi na białko ras, ISRE — element odpowiedzi na interferon, HSE — element odpowiedzi na białko szoku termicznego, PRE — element odpowiedzi na progesteron, X1 *box* — kaseta X1; **D.** Produkty alternatywnego składania pierwotnego transkryptu (mRNA *HLA-G*1–G7)

Figure 1. The human leukocyte antigen G (*HLA-G*) gene and transcription (based on [14]): **A.** *HLA-G* gene location; **B.** *HLA-G* gene structure consisting of 7 introns (white) and 8 exons (color); **C.** *HLA-G* gene promoter exhibiting regulatory elements to regulate *HLA-G* gene transcription and 3'-UTR of the *HLA-G* gene exhibiting several regulatory elements including AU-rich motifs and a Poly-A signal to influence mRNA stability, turnover, mobility and splicing pattern. CRE stands for cAMP responsive element, RRES for ras response elements, ISRE for interferon-sensitive response element, HSE for heat shock response element, PRE for progesterone response element, and X1 for X1 box; **D.** *HLA-G* primary transcript can be spliced into 7 alternative mRNAs ranging from *HLA-G*1 to -G7

glikoprotein obecne są egzony 6 i 7 odpowiedzialne za kodowanie regionu przez błonowego oraz ogona cytoplazmatycznego. W mRNA *HLA-G*2 brakuje

egzonu 3, w mRNA *HLA-G*3 nie stwierdza się obecności egzonów 3 i 4, a mRNA *HLA-G*4 nie ma egzonu 4 (ryc. 1A, D) [14, 15]. W warunkach fizjologicznych

logicznych obecność izoform HLA-G1-4 wykazano na powierzchni pozakosmkowej trofoblastu, gdzie pełnią rolę ochronną wobec płodu, a także na powierzchni komórek nabłonkowych naczyń płodowych, komórek rogówki oraz grasicy [11].

Cząsteczki HLA-G5, -G6, -G7 stanowią rozpuszczalne formy antygenów (sHLA-G, *soluble* HLA-G). Wykazano, że mRNA HLA-G5 jest podobny do mRNA HLA-G1, ma jednak intron 4, mRNA HLA-G6 zachowuje intron 2, nie ma natomiast egzonu 3. W mRNA HLA-G7 stwierdzono obecność intronu 2, brakuje z kolei egzonu 3. HLA-G5 i -G6 są formami rozpuszczalnymi w wodzie ze względu na obecność w ich mRNA intronu 4, który zawiera przedwczesny kodon „stop”, co zapobiega syntezie peptydów części transblonowej oraz ogona cytoplazmatycznego (ryc. 1A, D) [11, 14, 15]. Na etapie translacji, wskutek działania metaloproteinaz (MMP, *metalloproteinase*), powstaje także zredukowana, rozpuszczalna forma HLA-G1, tj. sHLA-G1 [16].

Ekspresja HLA-G jest regulowana zarówno na etapie procesu transkrypcji, jak i obróbki potranskrypcyjnej. Do egzogennych czynników zwiększających ekspresję HLA-G należą takie czynniki, jak: stres, głodzenie, hipoksja, a także hormony i cytokiny, między innymi: progesteron, interleukina 10 (IL-10), czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarno-makrofagowych (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), interferony (IFN, *interferon*), TNF- α , transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor beta*) [11, 17–25]. Uważa się, że do aktywacji wytłumionego genu HLA-G mogą prowadzić zmiany epigenetyczne, takie jak demetylacja DNA oraz hamowanie acetylacji histonów [26].

Kliniczne znaczenie polimorfizmów HLA-G

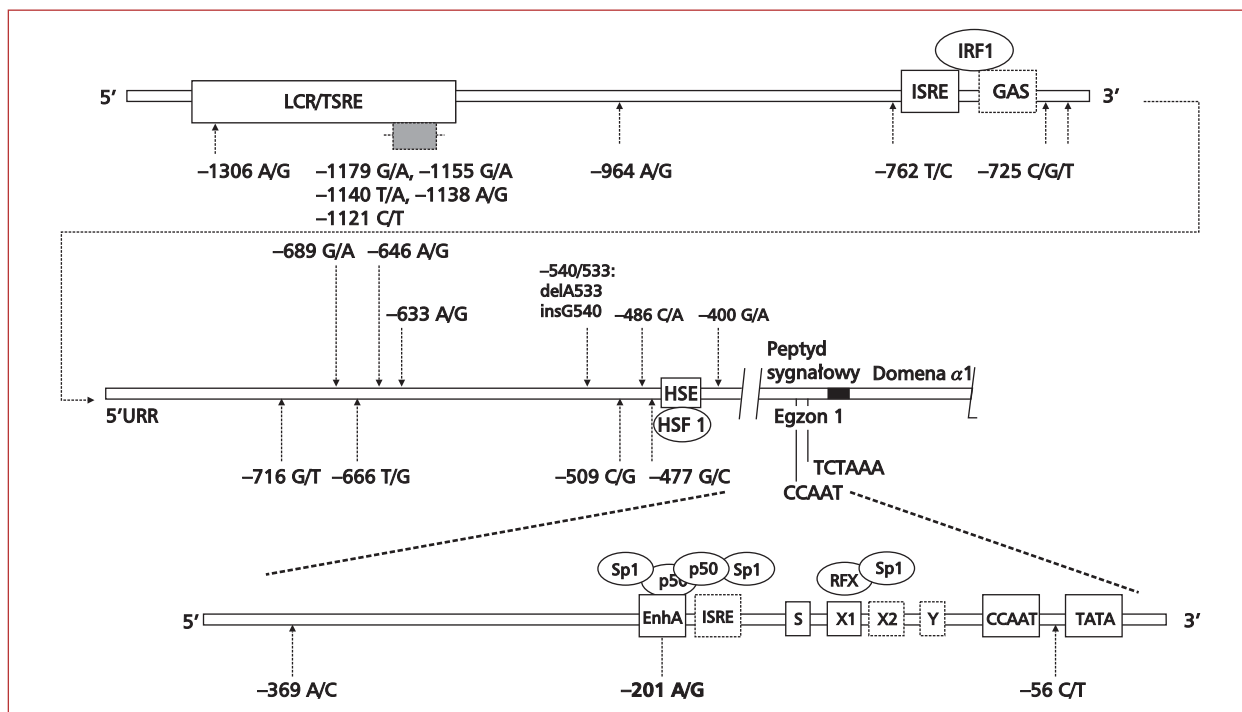
Osobnicze różnice w ekspresji cząsteczki HLA-G mogą być także uwarunkowane genetycznie. Uważa się, że obecność pewnych wariantów polimorficznych w strukturze genu *HLA-G* może wpływać na poziom jego transkrypcji. Geny kodujące HLA-G wykazują znacznie mniejszy polimorfizm niż geny dla klasycznych cząsteczek HLA. Dotychczas opisano 72 jednonukleotydowe polimorfizmy (SNP, *single nucleotide polymorphism*) zlokalizowane między egzonem 1 i intronem 6 oraz 44 kodujące allele w obrębie *HLA-G* [27]. W regionie kodującym łańcuch ciężki wyodrębniono 33 SNP, ale tylko 13 z nich powodowało zmianę kodowanego aminokwasu — 4 w domenie $\alpha 1$, 6 w domenie $\alpha 2$ i 3 w domenie $\alpha 3$ [27]. Uważa się, że mimo niewielkiej zmienności *HLA-G* pewne zmiany aminokwasów mogą

wpływać na powstawanie poszczególnych izoform HLA-G, ich ekspresję oraz właściwości biologiczne, takie jak zdolność wiązania peptydów czy możliwość modulacji odpowiedzi immunologicznej [13, 27].

Obecność określonych sekwencji, a także wariantów polimorficznych w regionie regulatorowym na końcu 5' (5'URR, 5'-*upstream regulatory region*) może mieć duże znaczenie w regulacji ekspresji białka HLA-G. Za szczególnie istotny odcinek regulatorowy uważa się region między 1,1 a 1,4 kb (*kilobase pair*) od miejsca startu transkrypcji, do którego przyłączają się jądrowe czynniki transkrypcyjne [28, 29]. W promotorze *HLA-G* zidentyfikowano i opisano 29 SNP. Do funkcjonalnie aktywnych zalicza się między innymi SNP w pozycji -725 (G/C/T), -201 (A/G) oraz -964 (G/A) (ryc. 2). Substytucja guaniny w pozycji -725 koreluje ze zwiększoną ekspresją HLA-G. Udowodniono, że wśród par, w których oboje partnerzy posiadają allel -725G, istnieje większe ryzyko wystąpienia nawracających poronień samoistnych niż u par nieposiadających tego allela [30]. Z kolei zamiana guaniny na adeninę w pozycji -201 wiąże się ze zmianą powinowactwa jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF- κB , *nuclear factor kappa B*) do wzmacniacza A (*enhancer A*) [27]. Wykazano także, że obecność genotypu GG w pozycji -964 koreluje z większą częstością zachorowań na astmę oskrzelową wśród dzieci matek z tą chorobą, natomiast genotyp AA wiąże się z większą zachorowalnością na astmę wśród dzieci zdrowych matek [31].

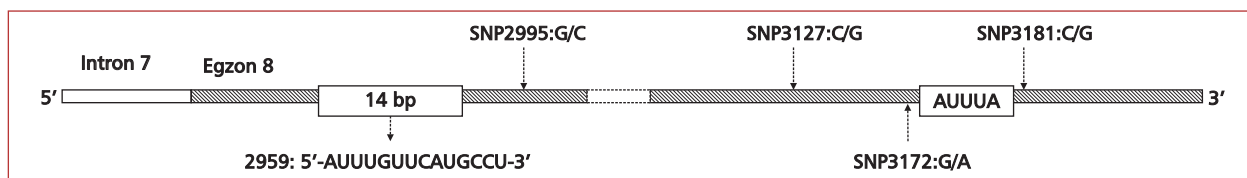
Region nieulegający translacji na końcu 3' (3'UTR, 3' *untranslated region*) ma także istotne znaczenie w regulacji ekspresji HLA-G. W dojrzałym mRNA HLA-G nie ma egzonu 7, ponieważ w egzonie 6 znajduje się kodon „stop”. Z tego względu egzon 8 na końcu 3'UTR nie ulega translacji, a to właśnie on jest miejscem zawierającym wiele elementów regulujących procesy transkrypcji i translacji. Istotną rolę w tych procesach odgrywają regiony bogate w adeninę i uracyl (*AU rich motifs*) czy regiony bogate w adeninę (Poli-A). Obecność pewnych wariantów polimorficznych w regionie 3'UTR także może wpływać na transkrypcję, translację i ekspresję HLA-G na poziomie białka. Do funkcjonalnie aktywnych polimorfizmów w tym regionie zalicza się między innymi polimorfizm polegający na delecji/insercji 14 par zasad (bp, *base pair*) (5'-ATTTGTTTCATGCCT-3') w egzonie 8, SNP w pozycji +3142 (C/G), SNP w pozycji +3172 (G/A) oraz SNP w pozycji +3187 (G/A) (ryc. 3).

Obecność sekwencji (5'-ATTTGTTTCATGCCT-3') w egzonie 8 wiąże się ze zmniejszoną ekspresją białka HLA-G, ale równocześnie z większą stabil-



Rycina 2. Schemat regionu regulatorowego na końcu 5' (5'URR) genu *HLA-G* wraz z charakterystycznymi miejscami polimorficznymi (źródło [13]); IRF1 — czynnik regulacyjny 1 zależny od interferonu; LCR — „region kontrolujący locus”; TSRE — element odpowiedzi na specyficzne czynniki tkankowe; ISRE — element odpowiedzi na interferon; GAS — sekwencja aktywowana interferonem gamma; HSE — element odpowiedzi na białko szoku termicznego; HSF 1 — czynnik białka szoku termicznego 1; Sp1 — czynnik transkrypcyjny Sp1; p50 — czynnik transkrypcyjny p50 (dla czynnika jądrowego κ B); RFX — białko RFX; EnhA — wzmacniacz A; S, X1, X2, Y — sekwencja SXY; ---- sekwencje niefunkcyjne

Figure 2. Schematic drawing of the 5'-upstream regulatory region (5' URR) of the *HLA-G* gene showing the specific location of polymorphisms (source [13]); IRF1 — interferon regulatory factor 1; LCR — „locus control region”; TSRE — tissue specific regulatory element; ISRE — interferon-stimulated response element; GAS — gamma interferon activated site; HSE — heat shock element; HSF — heat shock factor 1; Sp1 — Sp1 transcription factor; p50 — p50 transcription factor (on nuclear factor κ B); RFX — RFX protein complex; EnhA — enhancer A; S, X1, X2, Y — the SXY module; ---- not functional



Rycina 3. Schemat regionu nieulegającego translacji na końcu 3' (5'UTR) genu *HLA-G* wraz z charakterystycznymi miejscami polimorficznymi (źródło [13])

Figure 3. Schematic drawing of the 3'-untranslated region (3' UTR) of the *HLA-G* gene showing the specific location of polymorphisms (source [13])

nością mRNA dla większości izoform HLA-G — zarówno tych związanych z błoną komórkową, jak i form rozpuszczalnych [32–35]. Wykazano, że u nosicieli allele +14 bp i homozygot +14 bp/+14 bp występuje znacznie niższa ekspresja cząsteczki

HLA-G niż u osób nieposiadających tego genotypu [35]. Udowodniono związek między obecnością sekwencji 14 bp a zwiększonym ryzykiem występowania powikłań w ciąży, takich jak nawracające poronienia samoistne czy stan przedrzucawkowy

Tabela 1. Haplotypy w regionie 3' nieulegającym translacji (3'UTR) genu *HLA-G* (źródło [43])**Table 1.** 3'UTR haplotypes of the *HLA-G* locus (source [43])

Haplotyp	Haplotypy <i>HLA-G</i> 3'UTR							
	14 bp	+3003	+3010	+3027	+3035	+3142	+3187	+3196
UTR-1	Delecja	T	G	C	C	C	G	C
UTR-2	Insercja	T	C	C	C	G	A	G
UTR-3	Delecja	T	C	C	C	G	A	C
UTR-4	Delecja	C	G	C	C	C	A	C
UTR-5	Insercja	T	C	C	T	G	A	C
UTR-6	Delecja	T	G	C	C	C	A	C
UTR-7	Insercja	T	C	A	T	G	A	C
UTR-8	Insercja	T	G	C	C	G	A	G

[36, 37]. Ponadto okazało się, że obecność allele +14 bp wiąże się ze zmniejszeniem szansy na powodzenie zapłodnienia *in vitro* [38]. Większą częstość występowania allele +14 bp stwierdzono także wśród chorych na toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*), co może sugerować związek między tym wariantem polimorficznym a predyspozycją do rozwoju SLE [39]. Również brak sekwencji (5'-ATTTGTTTCATGCCT-3') niesie ze sobą implikacje kliniczne. Udowodniono, że delecja 14 bp w egzonie 8 skutkuje wyższą ekspresją białka HLA-G. Dowiedziono zależności między obecnością allele -14 bp a większym ryzykiem rozwoju młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [40] oraz idiopatycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej [41].

Zarówno obecność guaniny w pozycji +3142, jak i substytucja adeniny w pozycji +3187 oraz obecność adeniny w pozycji +3172 koreluje ze zmniejszoną produkcją i większą degradacją mRNA oraz ze zmniejszoną ekspresją HLA-G [42, 43]. Uważa się, że substytucja guaniny w pozycji +3142 może wpływać na ekspresję białka HLA-G poprzez zwiększanie powinowactwa mikroRNAs (miR148a, miR1489, miR152) do regionu 3'UTR mRNA HLA-G, które ułatwiają degradację mRNA i prowadzą do zahamowania translacji. Substytucja adeniny w pozycji +3172 koreluje z mniejszą stabilnością mRNA. Polimorfizm +3142 jest zlokalizowany w odległości 4bp od regionu zawierającego motyw bogaty w AU, który uczestniczy w procesach degradacji mRNA [42, 43].

W *locus* genu dla HLA-G w regionie 3'UTR wyodrębniono w sumie osiem różnych haplotypów. Uważa się, że haplotypy UTR-2, UTR-5, UTR-7 i UTR-8 korelują z mniejszą stabilnością mRNA, natomiast większa stabilność mRNA wiąże się z obecnością haplotypu UTR-1 (tab. 1) [43].

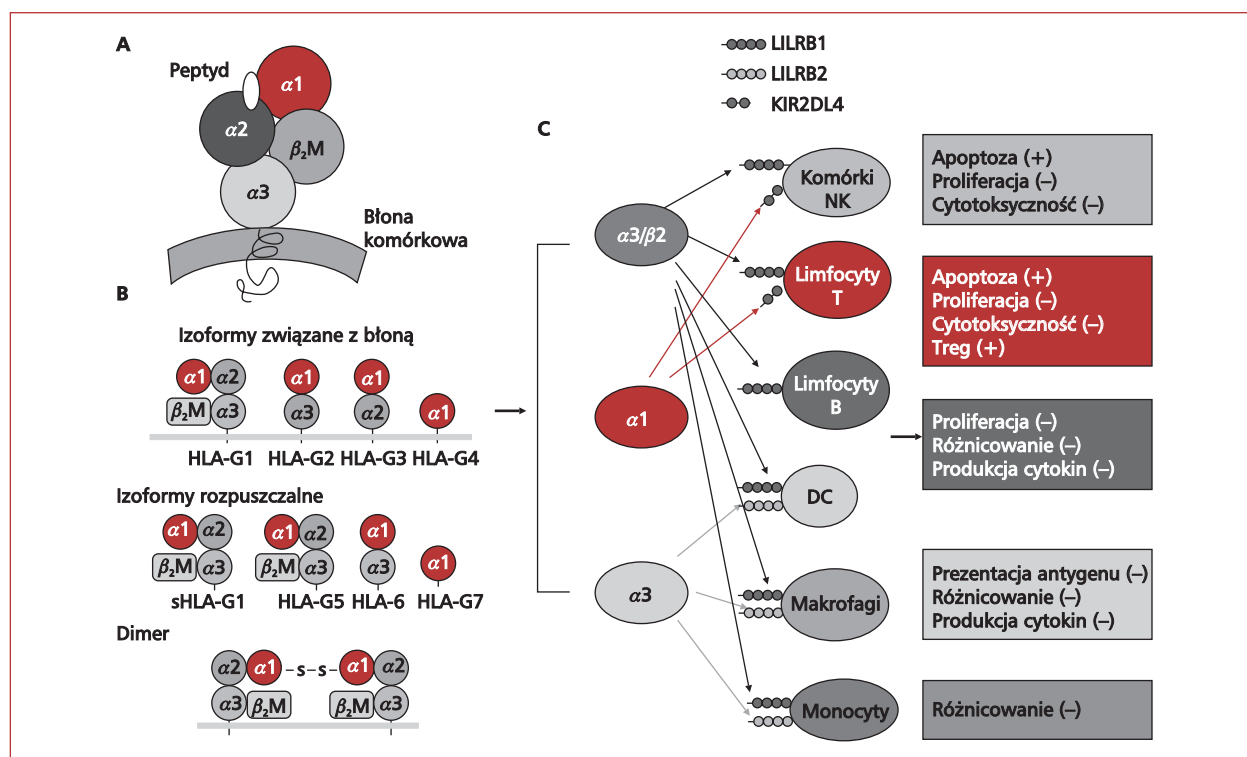
Budowa i funkcja cząsteczki HLA-G

Cząsteczka HLA-G jest glikoproteiną o strukturze podobnej do struktur innych cząsteczek HLA klasy I i jest zbudowana z dwóch łańcuchów, ciężkiego (α) i lekkiego (β_2 -mikroglobuliny [β_2 M]), regionu transbłonowego oraz regionu wewnątrzkomórkowego, który jest znacznie krótszy w porównaniu z klasycznymi cząsteczkami HLA klasy I (ryc. 4A) [14]. Największe podobieństwo do klasycznych antygenów układu MHC klasy I wykazują cząsteczki HLA-G1 oraz -G5. Są one zbudowane z β_2 M oraz trzech domen: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, tworzących łańcuch ciężki, niekowalencyjnie związany z β_2 M. Cząsteczki HLA-G2, -G3, -G4, -G6 i -G7 są zbudowane z jednej lub dwóch domen niezwiązanych z β_2 M. Cechą wspólną wszystkich izoform HLA-G jest obecność w ich strukturze domeny $\alpha 1$ (ryc. 4B) [14, 44].

Wykazano, że cząsteczki HLA-G mogą występować w postaci dimerów, poprzez tworzenie wiązań dwusiarczkowych między dwoma resztami cysteiny w pozycjach 42 (Cys42-Cys42) i 147 (Cys42-Cys147) łańcucha ciężkiego [45]. Dzięki dimeryzacji zmienia się struktura przestrzenna cząsteczki HLA-G, a miejsca wiązania na domenie $\alpha 3$ stają się bardziej dostępne dla receptorów. W konsekwencji dimery HLA-G wiążą receptory z wyższym powinowactwem i wolniej dysocjują w porównaniu z monomerami, co czyni je bardziej skutecznymi [56].

Rola HLA-G w odpowiedzi immunologicznej

Cząsteczka HLA-G wpływa na określone komórki odpowiedzi immunologicznej dzięki wiązaniu się z receptorami na ich powierzchni (ryc. 4C) [14]. Wykazuje ona zdolność do wiązania się z pięcioma receptorami: ILT2 (*immunoglobulin-like transcript 2*)/CD85j, ILT4 (*immunoglobulin-like transcript 4*)/



Rycina 4. Cząsteczka HLA-G i jej funkcje (na podstawie [14]). **A.** Budowa cząsteczki HLA-G; **B.** Budowa poszczególnych izoform HLA-G; **C.** Immunoregulacyjne funkcje cząsteczki HLA-G ze wskazaniem jej komórek docelowych i receptorów; $\beta_2 M$ — β_2 -mikroglobulina; HLA-G — ludzki antygen leukocytny G; NK — komórki naturalnej toksyczności; DC — komórki dendryczne

Figure 4. HLA-G protein and its function (based on [14]): **A.** Structure of HLA-G protein; **B.** Structure of specific HLA-G protein isoforms; **C.** Immunoregulatory activities mediated by HLA-G, where the involved target cells and receptors are indicated; $\beta_2 M$ — β_2 -microglobulin; HLA-G — human leukocyte antigen G; NK — natural killer; DC — dendritic cells

/CD85d, KIR2DL4 (*killer inhibitory receptor*)/CD185d, CD8 oraz CD160 [12]. Receptory ILT2 występują na powierzchni komórek NK, limfocytów B i T, monocytów, makrofagów oraz komórek dendrycznych. Jedynie izoformy HLA-G zawierające w swej strukturze $\beta_2 M$ mogą się wiązać z tymi receptorami [47]. Poprzez interakcje z receptorami ILT2, HLA-G prowadzi do zahamowania cytolizy, proliferacji i migracji przez błonowej komórek NK oraz hamuje aktywność cytotoksyczną i proliferację limfocytów T. Receptory ILT4 znajdują się na powierzchni komórek dendrycznych, monocytów i makrofagów. Miejsce wiązania z receptorem ILT4 jest zlokalizowane na domenie $\alpha 3$ łańcucha ciężkiego HLA-G, dlatego powinowactwo do receptora wykazują także izoformy pozbawione $\beta_2 M$. Cząsteczka HLA-G, wiążąc się z receptorami ILT4, hamuje dojrzewanie komórek dendrycznych, a także aktywność APC. Wykazano, że z receptorami ILT 2 i ILT4 mogą się także wiązać klasyczne antygeny MHC klasy I, wykazują one jednak mniej-

sze powinowactwo niż cząsteczki HLA-G [47]. Receptory KIR2DL4 występują na powierzchni komórek NK i limfocytów T, a miejsce, dzięki któremu cząsteczka HLA-G wiąże się z tym receptorem, znajduje się na domenie $\alpha 1$. Receptory KIR2DL4 są specyficzne wyłącznie dla HLA-G. Poprzez interakcje z receptorami KIR2DL4, HLA-G reguluje wydzielanie czynników proangiogennych [48]. Receptory CD8 wykryto na komórkach NK oraz limfocytach T. Wykazują one powinowactwo do cząsteczek sHLA-G, które — wiążąc się z nimi — aktywują apoptozę limfocytów T oraz komórek NK [49]. W ostatnich latach wykazano, że HLA-G może się także wiązać z receptorami CD160, występującymi głównie na powierzchni komórek nabłonkowych, ale także komórek NK, komórek NKT oraz T. Poprzez interakcje z receptorem CD160, HLA-G prowadzi do apoptozy komórek nabłonkowych oraz hamuje angiogenezę [50].

Izoformy HLA-G związane z błoną komórkową hamują cytolizę zależną od komórek NK bezpośrednio, jako jedyne obecne na powierzchni komórek

docelowych ligandy hamujące polaryzację komórek NK w synapsie immunologicznej, lub pośrednio, współdziałając z innymi ligandami, w tym z klasycznymi antygenami HLA klasy I i nieklasycznymi antygenami HLA-E, czy też aktywując ligandy, takie jak MICA [51].

Cząsteczka HLA-G chroni także komórki przed cytotoksycznością zależną od limfocytów T cytotoksycznych bezpośrednio, poprzez interakcje z receptorami hamującymi znajdującymi się na powierzchni limfocytów T, lub też pośrednio, poprzez hamowanie proliferacji limfocytów CD4+ i zaburzenie współpracy między komórkami CD4+ oraz CD8+. Wykazano także, że izoforma HLA-G1 może bezpośrednio hamować aktywność limfocytów CD4+, powodując ich anergię i presensytyzację [44].

Ponadto HLA-G prowadzi do supresji komórek NK oraz limfocytów T na drodze trogocytozy, podczas której dochodzi do przeniesienia fragmentu błony komórkowej zawierającej antygen HLA-G z powierzchni APC lub komórki guza do komórki NK lub limfocyta T. Komórki, które w ten sposób nabyły antygen HLA-G, ulegają inaktywacji. Wskutek działania HLA-G dochodzi do zmniejszenia ekspresji cyklin, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego limfocytów T. Zahamowana zostaje także proliferacja komórek NK HLA-G+ zależna od interleukiny 2 (IL-2) [52].

Cząsteczka HLA-G stymuluje także limfocyty CD4+ do produkcji cytokin, takich jak IL-3, IL-4, IL-10, prowadzących do supresji limfocytów T cytotoksycznych oraz hamujących produkcję przeciwciał przeciwnowotworowych [53, 54]. W ten sposób równowaga Th1/Th2 (*T helper*) zostaje przesunięta w kierunku odpowiedzi zależnej od Th2 [54].

Rozpuszczalne formy HLA-G także wykazują działanie immunosupresyjne. Dowiedziono, że hamują cytotoksyczność zależną od komórek NK oraz blokują wydzielanie IFN- γ [44]. Cząsteczka HLA-G5 hamuje proliferację alloreaktywnych limfocytów T, zmniejszając ekspresję cyklin oraz zwiększając ekspresję inhibitora zależnej od cyklin kinazy p27kip. Dochodzi wówczas do zatrzymania cyklu komórkowego na etapie przejścia z fazy G1 do G2/M [55]. HLA-G5 prowadzi także do różnicowania niedojrzałych limfocytów T w kierunku limfocytów Treg o właściwościach supresorowych. Komórki te cechuje zmniejszona ekspresja antygenów CD4+ i CD8+ oraz mniejsza reaktywność. Komórki Treg mogą powstawać również w mechanizmie trogocytozy [56].

Poprzez interakcje z receptorami KIR2DL4, sHLA-G pobudza komórki NK do produkcji cytokin prozapalnych i proangiogennych. Odwrotny efekt wywiera, wiążąc się z receptorami CD160, gdyż pro-

wadzi do apoptozy komórek nabłonkowych, hamując w ten sposób neoangiogenezę [57]. Rozpuszczalne izoformy HLA-G zwiększają także ekspresję cząsteczek CD95 i prowadzą do aktywacji apoptozy limfocytów T oraz komórek NK w mechanizmie zależnym od Fas/FasL [58]. Z kolei interakcja między sHLA-G a komórkami dendrytycznymi może prowadzić do zmniejszenia ekspresji antygenów HLA klasy II na ich powierzchni, jak również zakłócić ich dojrzewanie i migrację [59].

Rola HLA-G u kobiety w ciąży

Ciąża jest szczególnym stanem, w którym układ immunologiczny kobiety musi się przystosować do tolerowania obcych antygenowo komórek jaja płodowego. Rozwijający się w jamie macicy płód wykazuje ekspresję antygenów pochodzących zarówno od matki, jak i od ojca. Antygeny te są rozpoznawane przez komórki układu immunologicznego matki, ale w warunkach fizjologicznych, w prawidłowo przebiegającej ciąży, nie dochodzi do niszczenia komórek płodu. Uważa się, że za prawidłowy rozwój ciąży odpowiada wiele mechanizmów, między innymi słaba ekspresja antygenów, zwłaszcza należących do klasycznych antygenów MHC klasy I przez komórki trofoblastu, wytwarzanie cytokin z grupy Th2 i progesteronu o właściwościach immunomodulujących oraz immunoregulacja na poziomie doczesnej [60].

W licznych badaniach dowiedziono, że we krwi kobiety w ciąży, w płynie owodniowym oraz łożysku dochodzi do zwiększonej ekspresji nieklasycznych antygenów HLA klasy I, zwłaszcza HLA-G. Obecność tych cząsteczek stwierdzono na powierzchni cytotrofoblastu kosmków w I trymestrze ciąży oraz na powierzchni trofoblastu pozakosmkowego. Uważa się, że cząsteczka HLA-G, poprzez hamowanie aktywności komórek NK oraz limfocytów T cytotoksycznych obecnych w doczesnej, chroni komórki płodu przed ich cytolizą. Rozpuszczalna izoforma HLA-G zaburza funkcje oraz indukuje apoptozę limfocytów T CD8+ skierowanych przeciwko antygenom pochodzenia ojcowskiego [60]. Przypuszcza się także, że HLA-G ma zdolność do prezentacji limfocytom T matki endogennych antygenów wirusowych i w ten sposób ułatwia eliminację wirusów na poziomie styku maczyno-płodowego [61]. Ponadto HLA-G stymuluje limfocyty matki do produkcji cytokin o profilu Th2, które umożliwiają zagnieżdżenie zarodka i dalszy prawidłowy rozwój płodu [62].

Ponieważ HLA-G ma istotne znaczenie dla rozwoju ciąży, to uważa się, że wszelkie zaburzenia

ekspresji tego antygenu mogą skutkować niepowodzeniem ciąży. Udowodniono, że niska ekspresja cząsteczek HLA-G1 i HLA-G5 jest czynnikiem ryzyka nawracających poronień [63], natomiast niska ekspresja sHLA-G2 wiąże się z ryzykiem niepowodzenia implantacji zarodka u kobiet poddanych procedurom zapłodnienia *in vitro*. Nieprawidłowa ekspresja HLA-G na powierzchni cytotrofoblastu pozakosmkowego może być także jedną z przyczyn rozwoju stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży [64].

Rola HLA-G w chorobach zapalnych i autoimmunizacyjnych

Ponieważ HLA-G pełni funkcje immunomodulujące, to wciąż poszukuje się korelacji między ekspresją białka HLA-G a występowaniem pewnych chorób autoimmunizacyjnych i zapalnych, ich przebiegiem oraz odpowiedzią na stosowane leczenie. Do tej pory ekspresję HLA-G opisano na powierzchni komórek skóry, mięśni, trzustki, dróg żółciowych i ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Udowodniono związek między ekspresją HLA-G a występowaniem chorób skóry, przewodu pokarmowego, stawów, układu oddechowego czy też chorób demielinizacyjnych OUN [65]. Cząsteczkę HLA-G znaleziono we fragmentach złuszczonego naskórka chorych na łuszczycę. Wykazano, że u tych pacjentów dochodzi do obniżenia stężeń sHLA-G oraz IL-10, co sprzyja rozwojowi procesu zapalnego [66]. W innych badaniach wykazano, że zwiększona ekspresja HLA-G na powierzchni komórek skóry w biopsjach pochodzących od chorych na atopowe zapalenie skóry wiąże się z lepszym rokowaniem [67]. Wpływ HLA-G badano także w kontekście występowania pęcherzycy. Udowodniono częstsze występowanie allela -14 bp w populacji Żydów chorych na pęcherzycę [68].

Przypuszcza się, że HLA-G może odgrywać istotną rolę w patogenezie choroby Leśniowskiego-Crohna (CD, *Crohn's disease*) czy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UC, *ulcerative colitis*) [69]. Ekspresję HLA-G wykazano na powierzchni komórek błony śluzowej chorych na UC, natomiast nie stwierdzono jej u pacjentów z CD [70]. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek jednojądrowych krwi obwodowej (PBMC, *peripheral blood mononuclear cell*) pochodzących od pacjentów z CD i UC, po stymulacji lipopolisacharydem (LPS), obserwowano mniejszą produkcję IL-10 oraz sHLA-G przez PBMC chorych na UC [71]. Komórki PBMC pochodzące od pacjentów z CD wytwarzały więcej białka HLA-G i IL-10 niż komórki chorych na UC, jednak ich stężenia nie były wystarczające, aby przeciwdziałać rozwojowi przewlekłej choroby zapalnej. Te

rozbieżność między zmniejszoną produkcją HLA-G przez PBMC pacjentów z UC a zwiększoną ekspresją HLA-G w biopsjach błony śluzowej przewodu pokarmowego tych chorych tłumaczy się odmiennym wpływem mikrośrodowiska. Uważa się również, że ocena wytwarzania HLA-G przez PBMC może być przydatna w diagnostyce różnicowej pacjentów z CD i UC we wczesnych stadiach choroby. Wykazano także częstsze występowanie allela +14 bp u chorych na UC, co korelowało ze zmniejszoną ekspresją HLA-G [72].

Podwyższone stężenie sHLA-G w surowicy oraz ekspresję HLA-G w biopsjach błony śluzowej jelita wykazano u chorych na celiakię. W wycinkach błony śluzowej pochodzącej od osób zdrowych nie obserwowano ekspresji białka HLA-G, co pozwala przypuszczać, że HLA-G może mieć znaczenie w patogenezie celiakii [73].

Wpływ ekspresji HLA-G oceniano również w chorobach reumatycznych. Wykazano, że u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) stężenie sHLA-G w płynie maziowym stawów jest znacznie obniżone niż w grupie osób zdrowych [74]. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem PBMC, pochodzących od chorych na RZS, po inkubacji z metotreksatem (MTX, *methotrexate*) obserwowano zwiększoną produkcję IL-10 i HLA-G [75]. Zaobserwowano także, że obecność allela -14 bp wiąże się z lepszą odpowiedzią na leczenie MTX [76]. Z kolei w innych badaniach wykazano, że obecność allela -14 bp lub genotypu -14 bp/-14 bp predysponuje do zachorowania na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów [77].

Stężenie HLA-G oceniano także w surowicy chorych na SLE, jednak na podstawie przeprowadzonych badań nie udało się uzyskać jednoznacznych wyników [78, 79]. W surowicy pacjentów nieleczonych, z łagodną postacią SLE, obserwowano większą częstość występowania alleli +14 bp oraz obniżone stężenie sHLA-G [80]. W innych badaniach zaobserwowano jednak podwyższone stężenie sHLA-G w surowicy chorych na SLE [81]. Różnice te tłumaczono niejednorodnym obrazem klinicznych pacjentów kwalifikowanych do badań, a także wpływem stosowanej farmakoterapii.

Z uwagi na fakt, że HLA-G stymuluje odpowiedź immunologiczną Th2-zależną, próbowano ustalić jego rolę w chorobach alergicznych, takich jak astma oskrzelowa [82, 83]. Postuluje się, że HLA-G obecna na powierzchni komórek nabłonka oskrzeli może brać udział w miejscowej odpowiedzi zapalnej na alergen. W badaniach *in vitro* obserwowano, że komórki PBMC pochodzące od chorych na astmę, po stymulacji LPS, produkują znacznie mniej IL-10 oraz HLA-G niż komórki

pochodzące od osób zdrowych. Obniżone stężenie HLA-G może predysponować do rozwoju przewlekłej reakcji zapalnej w odpowiedzi na alergen wziewne [84]. Odmienne wyniki uzyskano, oceniając stężenie sHLA-G w surowicy dzieci chorych na astmę oskrzelową. Zaobserwowano bowiem podwyższone stężenie sHLA-G i sugerowano jego rolę w rozwoju chorób atopowych [85].

W warunkach fizjologicznych nie obserwuje się obecności białka HLA-G w OUN. Pojawia się ono natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, w chorobie Alzheimerera, w stwardnieniu rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*). Źródłem HLA-G są pobudzone komórki mikrogleju i komórki śródbłonna [86–90]. U chorych na SM obserwuje się podwyższone stężenie sHLA-G5 w płynie mózgowo-rdzeniowym, natomiast obniżone są stężenie sHLA-G w surowicy i ekspresja HLA-G na powierzchni monocytów [86]. Wykazano, że aktywacja choroby jest zawsze związana z obniżoną ekspresją HLA-G [87], z kolei wzrost stężenia sHLA-G w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje ze zmniejszeniem liczby aktywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach rezonansu magnetycznego [88]. Ponadto w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na SM obserwuje się występowanie limfocytów Treg HLA-G+, co również dowodzi, że HLA-G odgrywa istotną rolę w patogenezie SM [89]. Ekspresja HLA-G jest regulowana przez różne chemokiny, między innymi $\text{INF-}\beta$, który znalazł zastosowanie w terapii SM. Pod wpływem $\text{INF-}\beta$ dochodzi do zwiększenia ekspresji HLA-G na monocytach i w konsekwencji — do wytworzenia tolerancji immunologicznej i zahamowania niszczenia mieliny [90].

Rola HLA-G w infekcjach wirusowych

Wirusy cechują się niezwykłą zdolnością do omijania mechanizmów odpowiedzi immunologicznej. Poprzez zmniejszanie ekspresji klasycznych antygenów MHC klasy I na powierzchni APC zaburzają proces prezentacji peptydów wirusowych, a zwiększając ekspresję HLA-G, nie pozwalają komórkom NK na właściwe rozpoznawanie komórek zainfekowanych wirusem. Biorąc pod uwagę immunosupresyjne właściwości HLA-G, uważa się, że białko to odgrywa istotną rolę w mechanizmach ucieczki wirusów spod nadzoru immunologicznego [11, 13].

Wykazano związek między ekspresją HLA-G a zakażeniem ludzkim wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Podwyższone stężenie sHLA-G oraz zwiększoną ekspresję HLA-G na powierzchni mo-

nocytów i limfocytów T stwierdzono u osób zakażonych HIV i otrzymujących leczenie antyretrowirusowe. U osób nieleczonych obserwowano natomiast znamienne niższe stężenie sHLA-G [91]. Inni badacze dowiedli, że u wszystkich osób zakażonych HIV dochodzi do zwiększonej ekspresji HLA-G1 na powierzchni monocytów i limfocytów T [92]. Ponadto zaobserwowano, że surowice osób zakażonych HIV mogą indukować zwiększoną ekspresję HLA-G na powierzchni monocytów pochodzących od zdrowych dawców [93]. Te różne wyniki badań tłumaczy się na kilka sposobów. Po pierwsze, na ekspresję HLA-G wpływa wiele czynników egzo- i endogennych. Przypuszcza się, że terapia antyretrowirusowa może prowadzić do zwiększenia ekspresji HLA-G. Uważa się także, że ekspresja HLA-G zmienia się w miarę rozwoju zakażenia, to znaczy, że jest podwyższona we wczesnej fazie infekcji, wzrasta jeszcze bardziej na skutek zastosowania terapii antyretrowirusowej, a następnie ulega normalizacji w przewlekłej fazie zakażenia [11, 91–93].

Zwiększoną ekspresję HLA-G obserwuje się również na powierzchni monocytów krwi obwodowej i makrofagów oskrzelowych pochodzących od osób zainfekowanych cytomegalowirusem (CMV, *cytomegalovirus*), a w moczu dzieci zakażonych CMV będących homozygotami -14 bp/-14 bp stwierdza się większą liczbę kopii DNA CMV [11, 13].

Zaobserwowano, że również wirusy neurotroczne, takie jak wirus opryszczki typu I (HSV, *herpes simplex virus*) oraz wirus wścieklizny, modulują ekspresję HLA-G. Po zakażeniu wirusem wścieklizny obserwuje się wzrost ekspresji HLA-G na powierzchni komórek nerwowych [94].

Rola HLA-G w transplantologii

Zwiększoną ekspresję białka HLA-G zaobserwowano u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu narządów. Po transplantacjach serca wykazywano zwiększoną ekspresję HLA-G na powierzchni komórek miokardium, a w surowicy krwi biorców stwierdzano podwyższone stężenie HLA-G5 i HLA-G6. Zwiększona ekspresja HLA-G wiązała się z mniejszą częstością epizodów ostrego i przewlekłego odrzucania przeszczepu. Udowodniono również, że genotyp -14 bp/-14 bp koreluje z lepszą odpowiedzią na stosowane leczenie immunosupresyjne, poprzez zwiększenie biodostępności cyklosporyny [95, 96]. Podobne zjawiska obserwuje się u pacjentów po zabiegach jednoczasowej transplantacji nerki i wątroby. Komórki nabłonkowe nerki i nabłonka dróg żółciowych wykazują zwiększoną ekspresję HLA-G, a w surowicy biorcy

stwierdza się podwyższone stężenie sHLA-G, co również koreluje ze zmniejszoną liczbą epizodów ostrego odrzucania przeszczepu [97, 98]. U będących homozygotami -14 bp chorych na talasemię po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) obserwuje się mniejszą częstość występowania ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [99].

Uważa się, że zwiększona ekspresja HLA-G może mieć ochronny wpływ na przeszczepiane tkanki i narządy. U homozygot +14 bp produkcja HLA-G jest znacznie mniejsza, co wiąże się z większą częstością występowania ostrych reakcji odrzucania przeszczepu. Z kolei u homozygot -14 bp, u których ekspresja HLA-G jest podwyższona, dochodzi do wytworzenia w organizmie biorcy stanu immunotolerancji, co koreluje z mniejszą częstością epizodów ostrego odrzucania przeszczepu [11]. Wydaje się zatem, że ocena polimorfizmu w egzonie 8 na końcu 3'UTR *HLA-G* oraz ekspresji HLA-G mogą być bardzo przydatne w monitorowaniu pacjentów po transplantacjach, a także w planowaniu i ewentualnym ograniczaniu leczenia immunosupresyjnego.

Rola HLA-G w nowotworach litych

Komórki nowotworowe wygenerowały wiele mechanizmów, dzięki którym są w stanie modyfikować odpowiedź immunologiczną organizmu. Uważa się, że istotną rolę w wytworzeniu stanu immunotolerancji odgrywa antygen HLA-G, który hamuje aktywność komórek NK, limfocytów T cytotoksycznych oraz APC. Może być on obecny na powierzchni komórek nowotworowych, może być przez nie wydzielany bądź inkorporowany do komórki przy udziale egzosomów [100].

Cząsteczkę HLA-G po raz pierwszy zidentyfikowano na powierzchni komórek czerniaka w 1998 roku. W kolejnych latach okazało się, że ekspresję HLA-G wykazują także inne nowotwory, tj. rak jajnika, skóry, rak pęcherza moczowego, piersi, płuca, nerki, jelita grubego, trzonu macicy oraz siatkówczak i glejaki. Zwiększoną ekspresję HLA-G stwierdzono również na powierzchni nienowotworowych komórek jednojądrowych naciekających okolice guza, między innymi na makrofagach i limfocytach T CD8+, a w płynach ustrojowych pochodzących od pacjentów z nowotworami obserwowano podwyższone stężenie sHLA-G [100, 101].

Uważa się, że znaczna ekspresja HLA-G może sprzyjać powstawaniu odległych przerzutów i koreluje z gorszym rokowaniem, a ocena ekspresji HLA-

-G może być przydatna w prognozowaniu przebiegu choroby [11, 100, 101]. Kluczową rolę w powstawaniu odległych przerzutów przypisuje się MMP, które sprzyjają neoangiogenezie i w konsekwencji inwazji nowotworu. Przy ich udziale dochodzi także do produkcji izoformy sHLA-G1, która hamuje aktywność komórek układu immunologicznego i prowadzi do wytworzenia tolerancji wobec komórek nowotworowych. Przypuszcza się, że istotne znaczenie ma także izoforma HLA-G5, która poprzez interakcje z receptorem CD160 na powierzchni komórek nabłonkowych hamuje angiogenezę, a komórki nowotworowe wykazujące ekspresję HLA-G5 mogą łatwiej dysocjować, co sprzyja powstawaniu przerzutów [102].

Ekspresja HLA-G jest modulowana przez wiele cytokin, których produkcja pozostaje pod kontrolą czynników transkrypcyjnych, między innymi NFκB [103]. Zaobserwowano, że czynniki zwiększające aktywność NFκB, takie jak TNF-α, zwiększają wewnątrzcytoplazmatyczną zawartość HLA-G oraz stymulują aktywność MMP, które biorą udział w tworzeniu izoform związanych z błoną komórkową, wskutek czego dochodzi do zmniejszenia ekspresji HLA-G na powierzchni komórek nowotworowych [104]. Komórki nowotworowe mają także zdolność do produkcji wielu cytokin o właściwościach immunosupresyjnych, między innymi IL-10 czy TGF-β, które mogą zwiększać ekspresję HLA-G [100–102].

Ekspresja HLA-G na powierzchni komórek nowotworowych, jak i APC, może być regulowana także przez 2,3-dioksygenazę indolową (IDO, *indoleamine dioxygenase*), która katalizuje przemianę tryptofanu do kinureniny. Wskutek zwiększenia ekspresji IDO dochodzi do deficytu tryptofanu, co wywołuje supresję immunologiczną [105–107]. Ekspresję HLA-G i IDO wykryto po raz pierwszy na powierzchni komórek raka płuca i czerniaka [106, 107]. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że kompetycyjne zahamowanie IDO przez 1-metyltrypofan prowadzi do zwiększenia ekspresji HLA-G na powierzchni komórek nowotworowych i APC [105]. Udowodniono także, że IDO indukuje ekspresję HLA-G poprzez stymulację różnicowania monocytów w kierunku komórek dendrytycznych [108].

Rola HLA-G w nowotworach układów krwiotwórczego i chłonnego

Uważa się, że HLA-G może odgrywać istotną rolę w rozwoju nowotworów mielo- i limfoproliferacyjnych [109]. Znaczną ekspresję sHLA-G stwierdzono na komórkach przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), B-

i T-komórkowych chłoniaków nieziarniczych (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*), ostrych białaczek szpikowych (AML, *acute myeloid leukemia*), szpiczaka plazmocytoowego (PCM, *plasma cell myeloma*) oraz makroglobulinemii Waldenströma [109–115].

Mechanizm działania HLA-G w wyżej wymienionych chorobach wydaje się podobny, jak w nowotworach litych. Częsteczka HLA-G, poprzez hamowanie cytolizy zależnej od komórek NK, sprzyja ucieczce komórek nowotworowych spod nadzoru układu immunologicznego. W T-komórkowych NHL obserwuje się ponadto podwyższoną ekspresję MMP, zwłaszcza MMP-9, przy udziale której powstają zredukowane formy HLA-G, stąd ich wysokie stężenie w surowicy chorych na T-komórkowe NHL [116]. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że IL-10 i TGF- β , cytokiny o właściwościach immunosupresyjnych, indukują silną ekspresję HLA-G na powierzchni nowotworowych limfocytów pochodzących od chorych na pierwotnie skórne T-komórkowe NHL [111, 117].

Wysokie stężenia sHLA-G obserwuje się w AML w podtypach M4 i M5 według klasyfikacji FAB (*French-American-British*), natomiast w podtypach M1 i M2 stężenia te są znamienne niższe. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że w AML dochodzi głównie do wzrostu ekspresji sHLA-G, w przeciwieństwie do nowotworów limfoproliferacyjnych, w których obserwuje się zwiększoną ekspresję izoform związanych z błoną komórkową. Ponadto w badaniach *in vitro* stwierdzono, że pod wpływem GM-CSF i IFN- α dochodzi do zwiększonej produkcji HLA-G przez komórki AML M4. Wykazano również, że podwyższone stężenie sHLA-G koreluje z wysoką leukocytozą w momencie rozpoznania AML oraz brakiem mielodysplazji poprzedzającej AML [118].

U chorych na CLL zaobserwowano, że podwyższona ekspresja HLA-G wiąże się z hipogammaglobulinemią i niższym stężeniem wszystkich subpopulacji limfocytów T, a zwłaszcza limfocytów CD4+. Zarówno prawidłowe limfocyty B, jak limfocyty białaczkowe mają na swej powierzchni receptory ILT-2. Antygen HLA-G, poprzez interakcje z tymi receptorami, prowadzi do zmniejszenia ekspresji antygenów HLA-DR na powierzchni tych komórek [119].

Nüchel i wsp. [120] wykazali, że istnieje zależność między stężeniem sHLA-G a przebiegiem klinicznym CLL. Zaobserwowano, że u chorych na CLL, u których ekspresję HLA-G stwierdza się na mniej niż 23% komórek białaczkowych, okres wolny od progresji choroby jest znamienne dłuższy ($p = 0,0001$) niż u pacjentów, u których stwierdza się więcej niż 23% HLA-G-pozytywnych komórek CLL

[120]. Wykazano, że wysoka ekspresja HLA-G wiąże się ze złym rokowaniem, gdyż koreluje z głębszą immunosupresją i wyższym stopniem zaawansowania choroby oraz jej szybszą progresją. Zaobserwowano również, że u chorych z podwyższoną ekspresją HLA-G częściej dochodzi do rozwoju zespołu Richtera [119, 120]. Dotychczas nie wykazano jednak korelacji między ekspresją mRNA HLA-G czy antygeny HLA-G na komórkach CLL a czynnikami rokowniczymi, takimi jak ZAP-70, CD38 czy stanem mutacji regionu zmiennego genu dla łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*IGHV, immunoglobulin variable heavy chain gene*) [119–122].

Ekspresję HLA-G w badaniach immunohistochemicznych stwierdzono również u pacjentów z pierwotnie skórnymi B- i T-komórkowymi NHL. U chorych na skórne T-komórkowe NHL, ekspresja HLA-G korelowała z wysokim stopniem złośliwości histopatologicznej oraz z zaawansowanym stadium klinicznym chłoniaka [111].

Podsumowanie

Częsteczka HLA-G odgrywa istotną rolę w stanach zdrowia i choroby, ale jej działanie, zależnie od sytuacji klinicznej, może mieć skutki pozytywne lub negatywne. U kobiet w ciąży, w transplantologii i w chorobach autoimmunizacyjnych HLA-G, poprzez wyciszanie reakcji immunologicznych, ma korzystne znaczenie. Z kolei w chorobach infekcyjnych, w szczególności wirusowych oraz w nowotworach, HLA-G, umożliwia ucieczkę wirusa czy komórek nowotworowych spod immunologicznej kontroli organizmu. Dlatego w przyszłym podejściu terapeutycznym powinno się uwzględniać zastosowanie częsteczki HLA-G lub jej fragmentów bądź też czynników zwiększających ekspresję HLA-G w leczeniu powikłań ciąży, chorób autoimmunizacyjnych czy w transplantologii. Leki, które mogłyby hamować ekspresję lub funkcję HLA-G na poziomie RNA lub białka, mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu infekcji wirusowych lub nowotworów.

Źródła finansowania

Praca została zrealizowana z grantu N N402 685940.

Piśmiennictwo

1. Campbell R.D., Trowsdale J. Map of the human MHC. *Immunol. Today* 1993; 14: 349–352.
2. Kowalski M.L. *Immunologia kliniczna*. Mediton, Łódź 2000: 33–48.
3. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T. *Immunologia*. PWN, Warszawa 2008: 54–65.

4. Kovats S., Main E.K., Librach C., Stubblebine M., Fisher S.J., DeMars R. Science 1990; 248: 220–223.
5. Jurisicova A., Casper R.F., MacLusky N.J., Mills G.B., Librach C.L. HLA-G expression during preimplantation human embryo development. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996; 93: 161–165.
6. Rous-Freiss N., Gon Zalves R.M., Menier C., Dausset J., Carosella E.D. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94: 11520–11525.
7. Le Discorde M., Moreau P., Sabatier P., Legeais J.M., Carosella E.D. Expression of HLA G in human cornea, an immune-privileged tissue. Hum. Immunol. 2003; 64: 1039–1044.
8. Crisa L., McMaster M.T., Ishii J.K., Fisher S.J., Salomon D.R. Identification of a Thymic epithelial cell subset sharing expression of class Ib HLA-G molecule with fetal trophoblasts. J. Exp. Med. 1997; 186: 289–298.
9. Cirulli V., Zalatan J., McMaster M. i wsp. The class I HLA repertoire of pancreatic islets comprises the nonclassical class Ib antigen HLA-G. Diabetes 2006; 55: 1214–1222.
10. Menier C., Guillard C., Cassinat B., Carosella E.D., Rous-Freiss N. HLA-G turns off erythropoietin signaling through JAK2 and JAK2V617F dephosphorylation: clinical relevance in polycythemia vera. Leukemia 2008; 22: 578–584.
11. LeMaout J., Le Discorde M., Rouas-Freiss N. i wsp. Biology and functions of human leukocyte antigen-G in health and sickness. Tissue Antigens 2003; 62: 273–284.
12. Morandi F., Ferretti E., Bocca P., Prigione I., Raffaghello L., Pistoia V. A novel mechanism of soluble HLA-G mediated immune modulation: downregulation of T cell chemokine receptor expression and impairment of chemotaxis. PLoS One 2010; 5: e11763.
13. Larsen M.H., Hviid T.V. Human leukocyte antigen-G polymorphism in relation to expression, function, and disease. Hum. Immunol. 2009; 70: 1026–1034.
14. <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/HLA/GID437744ch6p22.html>
15. Paul P., Cabestre F.A., Ibrahim E.C. i wsp. Identification of HLA-G7 as a new splice variant of the HLA-G mRNA and expression of soluble HLA-G5, -G6, and -G7 transcripts in human transfected cells. Hum. Immunol. 2000; 61: 1138–1149.
16. Dong Y., Lieskovska J., Kedrin D., Porcelli S., Mandeiboin O., Bushkin Y. Soluble nonclassical HLA generated by the metalloproteinase pathway. Hum. Immunol. 2003; 64: 802–810.
17. Carosella E.D., Moreau P., Le Maout J., Le Discorde M., Dausset J., Rouas-Freiss N. HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance. Adv. Immunol. 2003; 81: 199–252.
18. Gazit E., Sherf M., Balbin E., Muratov A., Goldstein I., Loewenthal R. HLA-G expression is induced in Epstein-Barr virus-transformed B-cell lines by culture conditions. Hum. Immunol. 2007; 68: 463–468.
19. Mouillot G., Marcou C., Zidi I. i wsp. Hypoxia modulates HLA-G gene expression in tumor cells. Hum. Immunol. 2007; 68: 277–285.
20. Yie S.M., Xiao R., Librach C.L. Progesterone regulates HLA-G gene expression through a novel progesterone response element. Hum. Reprod. 2006; 21: 2538–2544.
21. Yang Y., Geraghty D.E., Hunt J.S. Cytokine regulation of HLA-G expression in human trophoblast cell lines. J. Reprod. Immunol. 1995; 29: 179–195.
22. Chu W., Yang Y., Geraghty D.E., Hunt J.S. Interferons enhance HLA-G mRNA and protein in transfected mouse fibroblasts. J. Reprod. Immunol. 1999; 42: 1–15.
23. Moreau P., Adrian-Cabestre F., Menier C. i wsp. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. Int. Immunol. 1999; 11: 803–811.
24. Zidi I., Guillard C., Marcou C. i wsp. Increase in HLA-G1 proteolytic shedding by tumor cells: a regulatory pathway controlled by NF-kappaB inducers. Cell. Mol. Life Sci. 2006; 63: 2669–2681.
25. Leleu X., Le Fric G., Facon T. i wsp. Total soluble HLA class I and soluble HLA-G in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clin. Cancer Res. 2005; 11: 7297–7303.
26. Moreau P., Mouillot G., Rousseau P., Marcou C., Dausset J., Carosella E.D. HLA-G gene repression is reversed by demethylation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003; 100: 1191–1196.
27. Donadii E.A., Castelli E.C., Arnaiz-Villena A., Roger M., Rey D., Moreau P. Implication of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. Cell. Mol. Life Sci. 2011; 68: 369–395.
28. Schmidt C.M., Ehlenfeldt R.G., Athanasiou M.C. i wsp. Extraembryonic expression of the human MHC class I gene HLA-G in transgenic mice. Evidence for a positive regulatory region located 1 kilobase 5' to the start site of transcription. J. Immunol. 1993; 151: 2633–2645.
29. Moreau P., Paul P., Gourand L. i wsp. HLA-G gene transcriptional regulation in trophoblasts and blood cells: differential binding of nuclear factors to a regulatory element located 1.1 kb from exon 1. Hum. Immunol. 1997; 52: 41–46.
30. Ober C., Aldrich C.L., Chervoneva I. i wsp. Variation in the HLA-G promoter region influences miscarriage rates. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72: 1425–1435.
31. Larsen M.H., Hviid T.V. Human leukocyte antigen-G polymorphism in relation to expression, function, and disease. Hum. Immunol. 2009; 70: 1026–1034.
32. Hviid T.V., Hylenius S., Rørbye C., Nielsen L.G. HLA-G allelic variants are associated with differences in the HLA-G mRNA isoform profile and HLA-G mRNA levels. Immunogenetics 2003; 55: 63–79.
33. Hviid T.V. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. Hum. Reprod. Update 2006; 12: 209–232.
34. Hibi S.E., King A., Sharkey A., Loke Y.W. Molecular studies of trophoblast HLA-G: polymorphism, isoforms, imprinting and expression in preimplantation embryo. Tissue Antigens 1999; 53: 1–13.
35. Harrison G.A., Humphrey K.E., Jakobsen I.B., Cooper D.W. A 14 bp deletion polymorphism in the HLA-G gene. Hum. Mol. Genet. 1993; 2: 2200.
36. Hviid T.V., Hylenius S., Hoegh A.M., Kruse C., Christiansen O.B. HLA-G polymorphisms in couples with recurrent spontaneous abortions. Tissue Antigens 2002; 60: 122–132.
37. Yan W.H., Lin A., Chen X.J. i wsp. Association of the maternal 14-bp insertion polymorphism in the HLA-G gene in women with recurrent spontaneous abortions. Tissue Antigens 2006; 68: 521–523.
38. Sipak-Szmigiel O., Cybulski C., Wokolorczyk D. i wsp. HLA-G polymorphism and in vitro fertilization failure in a Polish population. Tissue Antigens 2009; 73: 348–352.
39. Rizzo R., Hviid T.V., Govoni M. i wsp. HLA-G genotype and HLA-G expression in systemic lupus erythematosus: HLA-G as a putative susceptibility gene in systemic lupus erythematosus. Tissue Antigens 2008; 71: 520–529.

40. Rizzo R., Rubini M., Govoni M. i wsp. HLA-G 14-bp polymorphism regulates the methotrexate response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet. Genomics* 2006; 16: 615–623.
41. Lin A., Yan W.H., Xu H.H. i wsp. 14 bp deletion polymorphism in the HLA-G gene is a risk factor for idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. *Tissue Antigens* 2007; 70: 427–431.
42. Yie S.M., Li L.H., Xiao R. A single base-pair mutation in the 3'-untranslated region of HLA-G mRNA is associated with pre-eclampsia. *Mol. Hum. Reprod.* 2008; 14: 649–653.
43. Castelli E.C., Mendes-Junior C.T., Deghaide N.H. i wsp. The genetic structure of 3'-untranslated region of the HLA-G gene: polymorphisms and haplotypes. *Genes Immun.* 2010; 11: 134–141.
44. Carosella E.D., Moreau P., Lemaout J., Rouas-Freiss N. HLA-G: from biology to clinical benefits. *Trends Immunol.* 2008; 29: 125–132.
45. Boyson J.E., Erskine R., Whitman M.C. i wsp. Disulfide bond-mediated dimerization of HLA-G on the cell surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 16180–16185.
46. Shiroishi M., Kuroki K., Ose T. i wsp. , Efficient leukocyte Ig-like receptor signaling and crystal structure of disulfide-linked HLA-G dimer. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 10439–1047.
47. Gros F., Cabillic F., Toutirais O. i wsp. Soluble HLA-G molecules impair natural killer/dendritic cell crosstalk via inhibition of dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 2008; 38: 742–749.
48. Rajagopalan S., Long E.O. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J. Exp. Med.* 1999; 189: 1093–1100.
49. Contini P., Ghio M., Poggi A. i wsp. Soluble HLA-A, -B, -C and -G molecules induce apoptosis in T and NK CD8+ cells and inhibit cytotoxic T cell activity through CD8 ligation. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33: 125–134.
50. Fons P., Chabot S., Cartwright J.E. i wsp. Soluble HLA-G1 inhibits angiogenesis through an apoptotic pathway and by direct binding to CD160 receptor expressed by endothelial cells. *Blood* 2006; 108: 2608–2615.
51. Riteau B., Menier C., Khalil-Daher I. i wsp. HLA-G1 co-expression boosts the HLA class I-mediated NK lysis inhibition. *Int. Immunol.* 2001; 13: 193–201.
52. Caumartin J., Favier B., Daouya M. i wsp. Troglucytosis-based generation of suppressive NK cells. *EBMO J.* 2007; 26: 1423–1433.
53. Maejima M., Fujii T., Kozuma S., Okai T., Shibata Y., Taketani Y. Presence of HLA-G-expressing cells modulates the ability of peripheral blood mononuclear cells to release cytokines. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997; 38: 79–82.
54. Kanai T., Fujii T., Unno N. i wsp. Human leukocyte antigen-G-expressing cells differently modulate the release of cytokines from mononuclear cells present in the decidua versus peripheral blood. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001; 45: 94–99.
55. Bahri R., Hirsch F., Josse A. i wsp. Soluble HLA-G inhibits cell cycle progression in human alloreactive T lymphocytes. *J. Immunol.* 2006; 176: 1331–1339.
56. LeMaout J., Caumartin J., Daouya M. i wsp. Immune regulation by pretenders: cell-to-cell transfers of HLA-G make effector T cells act as regulatory cells. *Blood* 2007; 109: 2040–2048.
57. Rajagopalan S., Long E.O. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J. Exp. Med.* 1999; 189: 1093–1100.
58. Fournel S., Aguerre-Girr M., Huc X. i wsp. Cutting edge: soluble HLA-G1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8+ cells by interacting with CD8. *J. Immunol.* 2000; 164: 6100–6104.
59. Ristich V., Liang S., Zhang W., Wu J., Horuzsko A. Tolerization of dendritic cells by HLA-G. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35: 1133–1142.
60. Le Bouteiller P., Mallet V. HLA-G and pregnancy. *Rev. Reprod.* 1997; 2: 7–13.
61. Sander C.M. Update: etiology, diagnosis and management of hemorrhagic endovascularitis of the placenta. *Compr. Ther.* 1991; 17: 16–19.
62. Lin H., Mosmann T.R., Guilbert L., Tuntipopipat S., Wegmann T.G. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J. Immunol.* 1993; 151: 4562–4573.
63. Sipak-Szmigiel O., Cybulski C., Ronin-Walknowska E., Lubuski J. Rzyzko wczesnej ciąży w zależności od alleli HLA-G. *Roczniki Pomorskiej AM w Szczecinie* 2008; 54: 60–64.
64. Chaouat G., Robillard P.Y., Dekker G. Fourth International Workshop on immunology of pre-eclampsia, December 2004, Reunion, France. *J. Reprod. Immunol.* 2005; 67: 103–111.
65. Fainardi E., Castellazzi M., Stignani M. i wsp. Emerging topics and new perspectives on HLA-G. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68: 433–451.
66. Borghi A., Fogli E., Stignani M. i wsp. Soluble human leukocyte antigen-G and interleukin-10 levels in plasma of psoriatic patients: preliminary study on a possible correlation between generalized immune status, treatments and disease. *Arch. Dermatol. Res.* 2008; 300: 551–559.
67. Khosrotehrani K., Le Danff C., Reynaud-Mendel B., Dubertret L., Carosella E.D., Aractingi S. HLA-G expression in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117: 750–752.
68. Gazit E., Slomov Y., Goldberg I., Brenner S., Loewenthal R. HLA-G is associated with pemphigus vulgaris in Jewish patients. *Hum. Immunol.* 2004; 65: 39–46.
69. Wen Z., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Clin. Dev. Immunol.* 2004; 11: 195–204.
70. Torres M.I., Le Discorde M., Lorite P. i wsp. Expression of HLA-G in inflammatory bowel disease provides a potential way to distinguish between ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int. Immunol.* 2004; 16: 579–583.
71. Rizzo R., Melchiorri L., Simone L. i wsp. Different production of soluble HLA-G antigens by peripheral blood mononuclear cells in ulcerative colitis and Crohn's disease: a noninvasive diagnostic tool? *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14: 100–105.
72. Glas J., Török H.P., Tonenchi L. i wsp. The 14-bp deletion polymorphism in the HLA-G gene displays significant differences between ulcerative colitis and Crohn's disease and is associated with ileocecal resection in Crohn's disease. *Int. Immunol.* 2007; 19: 621–626.
73. Torres M.I., López-Casado M.A., Luque J., Peña J., Ríos A. New advances in coeliac disease: serum and intestinal expression of HLA-G. *Int. Immunol.* 2006; 18: 713–718.
74. Verbruggen L.A., Rebmann V., Demanet C., De Cock S., Grosse-Wilde H. Soluble HLA-G in rheumatoid arthritis. *Hum. Immunol.* 2006; 67: 561–567.
75. Rizzo R., Rubini M., Govoni M. i wsp. HLA-G 14-bp polymorphism regulates the methotrexate response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet. Genomics* 2006; 16: 615–623.
76. Feuchtenberger M., Müller S., Roll P. i wsp. Frequency of regulatory T cells is not affected by transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol. J.* 2008; 2: 81–88.

77. Veit T.D., Vianna P., Scheibel I. i wsp. Association of the HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism with juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 2008; 71: 440–446.
78. Veit T.D., Vianna P., Scheibel I. i wsp. Association of the HLA-G 14 bp polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 424–430.
79. Wu F.X., Wu L.J., Luo X.Y. i wsp. Lack of association between HLA-G 14-bp polymorphism and systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population. *Lupus* 2009; 18: 1259–1266.
80. Rizzo R., Hviid T.V., Govoni M. i wsp. HLA-G genotype and HLA-G expression in systemic lupus erythematosus: HLA-G as a putative susceptibility gene in systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 2008; 71: 520–529.
81. Rosado S., Perez-Chacon G., Mellor-Pita S. i wsp. Expression of human leukocyte antigen-G in systemic lupus erythematosus. *Hum. Immunol.* 2008; 69: 9–15.
82. Rizzo R., Mapp C.E., Melchiorri L. i wsp. Defective production of soluble HLA-G molecules by peripheral blood monocytes in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 508–513.
83. Tahan F., Patoroglu T. Plasma soluble human leukocyte antigen G levels in asthmatic children. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006; 141: 213–216.
84. Kurz T., Hoffjan S., Hayes M.G. i wsp. Fine mapping and positional candidate studies on chromosome 5p13 identify multiple asthma susceptibility loci. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2006; 118: 396–402.
85. Tan Z., Randall G., Fan J. i wsp. Allele-specific targeting of microRNAs to HLA-G and risk of asthma. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 81: 829–834.
86. Wiendl H., Feger U., Mittelbronn M. Expression of the immune-tolerogenic major histocompatibility molecule HLA-G in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. *Brain* 2005; 128: 2689–2704.
87. Airas L., Nikula T., Huang Y.H., Lahesmaa R., Wiendl H. Post-partum-activation of multiple sclerosis is associated with down-regulation of tolerogenic HLA-G. *J. Neuroimmunol.* 2007; 187: 205–211.
88. Fainardi E., Rizzo R., Melchiorri L. i wsp. Intrathecal synthesis of soluble HLA-G and HLA-I molecules are reciprocally associated to clinical and MRI activity in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2006; 12: 2–12.
89. Feger U., Tolosa E., Huang Y.H. i wsp. HLA-G expression defines a novel regulatory T-cell subset present in human peripheral blood and sites of inflammation. *Blood* 2007; 110: 568–577.
90. Mitsdoerffer M., Schreiner B., Kieseier B.C. i wsp. Monocyte-derived HLA-G acts as a strong inhibitor of autologous CD4 T cell activation and is upregulated by interferon-beta in vitro and in vivo: rationale for the therapy of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2005; 159: 155–164.
91. Lajoie J., Massinga Loembe M., Poudrier J. i wsp. Blood soluble human leukocyte antigen G levels are associated with human immunodeficiency virus type 1 infection in Beninese commercial sex workers. *Hum. Immunol.* 2010; 71:182–185.
92. Cabello A., Rivero A., Garcia M.J. i wsp. HAART induces the expression of HLA-G on peripheral monocytes in HIV-1 infected individuals. *Hum. Immunol.* 2003; 64: 1045–1049.
93. Donadi E.A., Castelli E.C., Arnaiz-Villena A., Roger M., Rey D., Moreau P. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68: 369–395.
94. Megret F., Prehaud C., Lafage M. i wsp. Modulation of HLA-G and HLA-E expression in human neuronal cells after rabies virus or herpes virus simplex type 1 infections. *Hum. Immunol.* 2007; 68: 294–302.
95. Lila N., Carpentier A., Amrein C., Khalil-Daher I., Dausset J., Carosella E.D. Implication of HLA-G molecule in heart-graft acceptance. *Lancet* 2000; 355: 2138.
96. Lila N., Amrein C., Guillemain R. i wsp. Human leukocyte antigen-G expression after heart transplantation is associated with a reduced incidence of rejection. *Circulation* 2002; 105: 1949–1954.
97. Creput C., Le Fric G., Bahri R. i wsp. Detection of HLA-G in serum and graft biopsy associated with fewer acute rejections following combined liver-kidney transplantation: possible implications for monitoring patients. *Hum. Immunol.* 2003; 64: 1033–1038.
98. La Nasa G., Littera R., Locatelli F. i wsp. The human leucocyte antigen-G 14-basepair polymorphism correlates with graft-versus-host disease in unrelated bone marrow transplantation for thalassaemia. *Br. J. Haematol.* 2007; 139: 284–288.
99. Piancatelli D., Maccarone D., Liberatore G. i wsp. HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism in kidney transplant patients with metabolic complications. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 1187–1188.
100. Swann J.B., Smyth M.J. Immune surveillance of tumors. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 1137–1146.
101. Rouas-Freiss N., Moreau P., Menier C., Carosella E.D. HLA-G in cancer: a way to turn off the immune system. *Semin. Cancer Biol.* 2003; 13: 325–336.
102. Zidi I., Ben Amor N. HLA-G as predisposing for metastasis. *Med. Hypotheses* 2011; 77: 134–139.
103. Bonizzi G., Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol.* 2004; 25: 280–288.
104. Zidi I., Guillard C., Marcou C. i wsp. Increase in HLA-G1 proteolytic shedding by tumor cells: a regulatory pathway controlled by NF-kappaB inducers. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 63: 2669–2681.
105. Gonzalez-Hernandez J., Lemaout A., Lopez E. i wsp. Linking two immuno-suppressive molecules: indoleamine 2,3 dioxygenase can modify HLA-G cell-surface expression. *Biol. Reprod.* 2005; 73: 571–578.
106. Uyttenhove C., Pilotte L., Theate I. i wsp. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat. Med.* 2003; 9: 1269–1274.
107. Friberg M., Jennings R., Alsarraj M. i wsp. Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int. J. Cancer* 2002; 101: 151–155.
108. Lopez A.S., Alegre E., Lemaout J., Carosella E., Gonzalez A. Regulatory role of tryptophan degradation pathway in HLA-G expression by human monocyte-derived dendritic cells. *Mol. Immunol.* 2006; 43: 2151–2160.
109. Yan W.H. HLA-G expression in hematologic malignancies. *Expert Rev. Hematol.* 2010; 3: 67–80.
110. Drénou B., Le Fric G., Bernard M. i wsp. Major histocompatibility complex abnormalities in non-Hodgkin lymphomas. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 417–424.
111. Urošević M., Willers J., Mueller B., Kempf W., Burg G., Dummer R. HLA-G protein up-regulation in primary cutaneous lymphomas is associated with interleukin-10 expression in large cell T-cell lymphomas and indolent B-cell lymphomas. *Blood* 2002; 99: 609–617.
112. Wlasiuk P., Stec A., Piechnik A. i wsp. Expression of soluble HLA-G in multiple myeloma patients and patients with renal failure. *Leuk. Res.* 2012; 36: 881–883.

113. Mizuno S., Emi N., Kasai M., Ishitani A., Saito H. Aberrant expression of HLA-G antigen in interferon gamma-stimulated acute myelogenous leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2000; 111: 280–282.
114. Amiot L., Onno M., Drenou B., Monvoisin C., Fauchet R. HLA-G class I gene expression in normal and malignant hematopoietic cells. *Hum. Immunol.* 1998; 59: 524–528.
115. Sebti Y., Le Friec G., Pangault C. i wsp. Soluble HLA-G molecules are increased in lymphoproliferative disorders. *Hum. Immunol.* 2003; 64: 1093–1101.
116. Sakata K., Satoh M., Someya M. i wsp. Expression of matrix metalloproteinase 9 is a prognostic factor in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2004; 100: 356–365.
117. Nakamura K., Kitani A., Fuss I. i wsp. TGF-beta 1 plays an important role in the mechanism of CD4+ CD25+ regulatory T cell activity in both humans and mice. *J. Immunol.* 2004; 172: 834–842.
118. Gros F., Sebti Y., de Guibert S. i wsp. Soluble HLA-G molecules increase during acute leukemia, especially in subtypes affecting monocytic and lymphoid lineages. *Neoplasia* 2006; 8: 223–230.
119. Rebmann V., Nüchel H., Dührsen U., Grosse-Wilde H. HLA-G in B-chronic lymphocytic leukaemia: clinical relevance and functional implications. *Semin. Cancer Biol.* 2007; 17: 430–435.
120. Nüchel H., Rebmann V., Dürig J., Dührsen U., Grosse-Wilde H. HLA-G expression is associated with an unfavorable outcome and immunodeficiency in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 105: 1694–1698.
121. Giannopoulos K., Schmitt M., Kowal M. i wsp. The significance of soluble HLA-G plasma levels as well as messenger HLA-G for B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Leuk. Res.* 2008; 32: 1815–1819.
122. Giannopoulos K., Dmoszyńska A., Bojarska-Junak A., Schmitt M., Roliński J. Expression of HLA-G in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Folia Histochem. Cytobiol.* 2008; 46: 457–460.